

**LONGITUDINÁLIS VIZSGÁLATOK: ISMÉTELT
MÉRÉSEK ÉS TRENDEK ORVOSBIOLÓGIAI ADATOKON**

Ph.D. értekezés tézisei

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola
Szegedi Tudományegyetem

László Anna M.Sc.

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet
Szegedi Tudományegyetem

Témavezető:

Bari Ferenc Ph.D., D.Sc.

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet
Szegedi Tudományegyetem

Szeged, 2017

A Ph.D. ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

- I. **Laszlo AM**, Hulman A, Csicsman J, Bari F, Nyari TA: The use of regression methods for the investigation of trends in suicide rates in Hungary between 1963 and 2011. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2015; DOI: 10.1007/s00127-014-0926-9
- II. Bohár Z, Nagy-Grócz G, Fejes-Szabó A, Tar L, **László AM**, Büki A, Szabadi N, Vraukó V, Vécsei L, Párdutz Á: Diverse effects of Brilliant Blue G administration in models of trigeminal activation in the rat. *Journal of Neural Transmission* 2015; DOI: 10.1007/s00702-015-1445-x
- III. Veres G, Fejes-Szabó A, Zádori D, Nagy-Grócz G, **László AM**, Bajtai A, Mándity I, Szentirmai M, Bohár Z, Laborc K, Szatmári I, Fülöp F, Vécsei L, Párdutz Á: A comparative assessment of two kynurenic acid analogs in the formalin model of trigeminal activation: a behavioral, immunohistochemical and pharmacokinetic study. *Journal of Neural Transmission* 2017; DOI: 10.1007/s00702-016-1615-5
- IV. Molnár Z, Pálföldi R, **László A**, Radács M, László M, Hausinger P, Tiszlavicz L, Rázga Z, Valkusz Z, Gálfi M: The effects of hypokalaemia on the hormone exocytosis in adenohypophysis and prolactinoma cell culture model systems. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2014; DOI: 10.1055/s-0034-1383580
- V. Sepp K, **László A**, Radács M, Serester A, Valkusz Z, Gálfi M, Molnár Z: The Hormone Exocytosis in Prolactinoma and Normal Adenohypophysis Cell Cultures by the Effects of Hypocalcaemia. *Cell and Developmental Biology* 2017; DOI: 10.4172/2168-9296.1000182
- VI. **Laszlo AM**, Ladanyi M, Boda K, Csicsman J, Bari F, Serester A, Molnar Z, Sepp K, Galfi M, Radacs M: Effects of Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Turkeys. Accepted for publication at *Poultry Science* 2017; DOI: 10.3382/ps/pex304

1 BEVEZETÉS

Az alkalmazott biostatistikai elemzések matematikai kutatást igényelnek az adatokhoz legjobban illeszkedő és a tudományos kérdésekre választ adó elemzési modell megtalálásához. Az adatok feltárása alapvető fontosságú az eloszlások jellemzéséhez, a hibák, a hiányzó értékek és az outlierek azonosításához. A leíró statisztikákon túl a statisztikai modellek ugyanakkor egyszerre több változón képesek rávilágítani különbségekre és/vagy kapcsolatokra. A bonyolultabb elemzési módszerek alkalmazása óvatosságot igényel, mivel a hangsúly mindig az adott szakterületre összpontosul, ahol a statisztika eszköz a tudományos kérdésekre adott válaszok megtalálásában. Ezt az eszközt megfelelően kell használni, így az alkalmas modellválasztás és eredmény értelmezés fontos.

Az orvosbiológiai vizsgálatokban gyakoriak az időben gyűjtött adatok. Noha a longitudinális adatok elemzési módszerei már régóta rendelkezésre állnak, gyakori, hogy nem megfelelően alkalmazzák ezeket. Számos adatszerkezet lehet az elemzés bemenete, és sokféle modell használható, mint például a trendelemzés, idősoros elemzés, ismételt méréses modellek, túléléselemzés. Jelen értekezésben a trend és ismételt méréses elemzésekre fókuszálók.

Ezen analitikai módszerek gyakran előfordulnak a biológiai és orvosi kutatásokban, melyek ma interdiszciplináris megközelítést igényelnek, melyben az elemzés ugyanolyan hangsúllyal szerepel a kutatócsoporton belül. A megfelelő módszerek megtalálásához biostatistikai kutatásra van szükség. Alkalmas kockázati mérőszámok és trendek vizsgálata fontos az epidemiológiai tanulmányokban, mintsem csupán leíró statisztikák használata. Az összetartozó szempontok vizsgálata kritikus ismételt mérések esetén, hogy megkülönböztessük a szubjektumon belüli és azok közötti hatásokat. Az ismételt méréses szempontokat általában időben vagy térben vizsgálják. A megfelelő kovariancia struktúra kiválasztása az ismételt mérések közötti távolságok elemzésében releváns. Az extrém kiugró értékek kezelésére megfelelő adatkezelési technikákra van szükség, a legjobban illeszkedő modell megtalálásához. Szakaszonkénti lineáris trajektóriák esetén a megfelelő elemzési modellek alkalmazása elengedhetetlen.

Kutatásom során negatív binomiális és joinpoint regressziós módszereket alkalmaztam gyakorisági adatokon kockázatbecslésre és szegmentált trendek megtalálására egy *epidemiológiai vizsgálatban*. Más *neurológiai* és *neuroendokrin vizsgálatokban* ismételt méréses ANOVA-t (RM-ANOVA) és marginális modellt használtam ismételt méréseken. Egy *környezeti tanulmányban* marginális és szakaszonkénti kevert modelleket illesztettem ismételt méréses adatokhoz. Vagyis minden tanulmányban az idő fontos hatás volt az elemzésben. Az első esetben a célváltozó gyakorisági adatsor volt, míg a többi tanulmányban folytonos függő változóval dolgoztunk. Ezért fontos, hogy alaposan megismerjük az elemzéshez használt adatokat, megtaláljuk a legjobban illeszkedő modellt, és pontosan, kellő részletességgel interpretáljuk az eredményeket az eredeti szakmai kérdésekre vonatkozóan.

Jelen értekezésben a fent említett négy területről hat esettanulmány kerül bemutatásra:

1. **Epidemiológiai:** Öngyilkossági ráták trendjei Magyarországon
2. **Neurológiai:** Ismételt mérések migrén patkánymodelljeiben
3. **Neuroendokrin:** Hormonelvásztás ismételt mérései hipoionos körülmények között
4. **Környezeti:** Ismételt mérések elektromágneses sugárzásnak kitett pulykákban

1.1 Epidemiológiai vizsgálat

Az öngyilkosság hatalmas, sokfaktoros probléma az egész világon. Számos országról léteznek beszámolók különböző időszakokra vonatkozóan (regiszterek alapján), melyek az öngyilkosság és annak aspektusai közötti potenciális kapcsolatokat vizsgálják. Ilyen aspektusok pl. a nem, az életkor, az etnikai hovatartozás, a foglalkoztatás jellege, a foglalkozás, a pszichiátriai rendellenességek, a fizikai jellemzők, a dohányzás, az öngyilkossági módszerek, öngyilkossági kísérletek vagy azok története.

A magyar öngyilkossági rátákat számos szempontból vizsgálták az elmúlt 50 évben. Így például az epidemiológia és klinikai perspektívákat az 1961 és 2011 közötti időszakban. Különböző tényezőkről publikáltak az éves szuicid ráták változása kapcsán, mint a nem, az életkor, a családi állapot, évszak, városi/vidéki élet, regionális eloszlás, alkohol fogyasztás és dohányzás, antidepresszánsok, munkanélküliségi ráta, pszichoszociális faktorok, kulturális, szociopolitikai és gazdasági jellemzők, valamint a genetikai és a biológiai közreműködés (finnugor szuicid hipotézis).

Az éves öngyilkossági ráták trendjeit és kockázatbecslését ritkán vizsgálták összességében és a kockázati tényezők szerinti rétegekben egy ország egészére nézve, Magyarországon pedig korábban még nem végeztek ilyen összetett elemzést. Magyarországról csak leíró öngyilkossági arányokat közöltek, és irodalmi kutatásunk során nem találtunk példát olyan kutatásra, ami a befejezett öngyilkosságról trendeket (különösen szegmentált lineáris trendeket) vizsgál és kockázatbecslést végez nemenként, korcsoportonként és elkövetési módonként 1963 és 2011 között.

1.2 Neurológiai vizsgálatok

Longitudinális analitikai problémák a neurológia területén is jelentkezhetnek, például az agyakutatásban a fájdalom vizsgálatában, mivel ismételt mérések gyakoriak állatkísérletes tanulmányokban. Az eseten belüli hatás elemzése fontos ismételt mérések esetén. Különböző anyagok – mint a Brilliant Blue G (BBG) és a calcitonin gén-relációs peptid (CGRP) vagy a kinurénsav (KYNA) –, hatással vannak a fájdalomra. Ezeket a hatásokat többféle tényező jelenlétében kellett vizsgálnunk, mint időben viselkedésvizsgálatban, vagy, hogy térben hogyan terjednek az agyban különböző körülmények között.

A trigeminális rendszer aktiválása az agyban kulcsfontosságú szerepet játszik a fejfájás patomechanizmusában. A BBG, P2X7 receptor antagonistaként számos fájdalommodellben bizonyult hatékonynak, mint ahogy a CGRP és a KYNA is, amelyek a trigeminális nocicepcióban, így a migrénszerű fejfájásban jelentős hatást mutatnak.

1.3 Neuroendokrin vizsgálatok

A hipofízis hormonok, mint az adrenokortikotrop hormon (ACTH) és a prolaktin (PRL), fontos szerepet töltenek be a biológiai rendszerek környezetükhöz való alkalmazkodásában. Az expresszáldott ACTH kulcsfontosságú a mellékvesekéreg működéséhez és az élő szervezetek adaptációs folyamatahoz. A PRL az immun-neuroendokrin rendszer közös mediátora, melynek szekréciója stressz hatására módosulhat. Az endokrin sejtek hormonszekréciós mechanizmusainak vizsgálata elengedhetetlen az olyan betegségek megértéséhez, mint a prolaktinóma (PRLoma), mivel ez a leggyakoribb hipofízis-adenoma (kb. 40%-uk), ami a PRL túltermelésében nyilvánul meg.

A celluláris hormon szekréciót nagymértékben meghatározza az extracelluláris ion milieu, például a kálium és a kalcium koncentrációja. A kálium ion (K^+) fontos szerepet játszik a sejtek exocitózisában, például a hormon elválasztásban a fehérje kaszkád aktiválásán keresztül, melynek megváltozása hatással lehet az endokrin eredetű betegségekre és a sejtosztódásra. A kalciumion (Ca^{2+}) egy intracelluláris hírvivő, ami befolyásolja a sejtfunkciókat.

ACTH és PRL hormon elválasztás ismételt méréseit kellett elemeznünk patkányokból származó sejt kultúrákon, a különböző K^+ vagy Ca^{2+} kezelési csoportok vizsgálatára egészséges adenohipofízis (AdH) és PRLoma csoportokban időben.

1.4 Környezeti vizsgálat

A spontán elektromágneses sugárzás (20-30 μT) hatással van az élő szervezetek természetes kiválasztására a földön. A természetes elektromágneses háttérsugárzást megváltoztatták a modern civilizáció technológiai találmányai és innovációi (elektromos eszközök széleskörű használata), és emelkedett elektromágneses mezőket (EMF) eredményeztek. Az EMF (rádiófrekvencia, mikrohullám) potenciális biológiai hatásait számos szakirodalom vizsgálja, azonban nagyon kevesen foglalkoznak azzal a kérdéssel, hogy a rendkívül alacsony frekvenciájú (ELF) sugárzás veszélyezteti-e az embert és/vagy a környezetét. Az ELF EMF sugárzás a 0-300 Hz frekvenciatartományban definiált.

Noradrenalin (NE) egy β -adrenerg katekolamin, amely a viselkedés és a fiziológiai funkciók közös közvetítője. Az NE-rendszerek rendellenessége tükröződhet a pánik betegségekben, poszt-traumás stressz betegségekben, speciális fóbiákban, szociális szorongásban és az általános szorongásos rendellenességekben. Az NE fokozhatja az eritrociták intracelluláris 3'5'-ciklusos-adenozin-monofoszfát (cAMP) szintjét. A környezeti tanulmányunkban pulyka modellt alkalmaztunk különbségek kimutatására az NE-aktivált β -adrenoceptor mechanizmusok szintjén és az ELF EMF biológiai hatásaira nézve, ami a kereskedelmi forgalomban kapható elektromágneses eszközökkel elérhető.

A vér cAMP szintjeinek ismételt méréseit kellett megfelelő elemzési modellekkel jellemeznünk, hogy az ELF EMF kezelt csoportot összehasonlítsuk a kontrollal időben, figyelembe véve az esetek közötti különbségeket és az egyénen belüli korrelációt. Az ELF EMF

expozíció után a sejtfunkciók reverzibilitását kellett értékelnünk a pulykákban az időbeli változás mértékének elemzésével.

2 CÉLKITŰZÉS

Kutatásom általános célja olyan ismert statisztikai módszerek bemutatása volt, amelyek jól alkalmazhatók népegészségügyi és biomedikai vizsgálatokban, új biológiai kérdések megválaszolására. Ezért célul tűztük ki, hogy alkalmazzuk:

- a negatív binomiális és joinpoint regressziós módszereket éves magyarországi öngyilkossági ráták trendjeinek és kockázatbecsléseinek vizsgálatára (*epidemiológiai vizsgálat*)
- az ismételt méréses ANOVA modelleket különböző anyagok (BBG és KYNA analógok) hatásainak elemzésére a migrén patkánymodelljében (*neurológiai vizsgálatok*)
- az ismételt méréses és a marginális modelleket az ACTH és a PRL hormonelválasztás hipoionos (alacsony kálium-, és kalciumszint) körülmények közötti tanulmányozására adenohipofízis sejtenyészetekben (*neuroendokrin vizsgálatok*)
- a marginális és a szakaszonkénti lineáris kevert modelleket a rendkívül alacsony frekvenciájú elektromágneses mezőknek a pulykákra gyakorolt hatásainak vizsgálatára (*környezeti vizsgálat*)

Ezekkel a vizsgálatokkal kapcsolatban a következő konkrét célokat fogalmaztuk meg:

Epidemiológiai vizsgálat:

- Az öngyilkossági ráták kockázatbecslése nem, korcsoport és elkövetési módok szerint Magyarországon 1963 és 2011 között
- Az éves magyar szuicid ráták trendelemzése összességében, nemenként és korcsoportonként
- Megfelelő referenciapopuláció alkalmazása az öngyilkossági arányok elemzéséhez
- Részletes elemzések elkészítése negatív binomiális és joinpoint regressziós módszerek alkalmazásával

Neurológiai vizsgálatok:

- Az agyban a trigeminális aktiváció ismételt méréseinek elemzése összefüggő szempont figyelembe vételével az idő és tér hatáselemzésére patkány fájdalommodelljében

Neuroendokrin vizsgálatok:

- Az ACTH és a PRL hormonelválasztás ismételt méréseinek vizsgálata alkalmas statisztikai elemző módszerekkel, különböző, alacsony extracelluláris K^+ és Ca^{2+} szinteken az egészséges és a prolaktinómás adenohipofízis sejtpopulációkban, a szélsőséges outlier adatok és az eseten belüli hatás figyelembe vételével

Környezeti vizsgálat:

- Pulykák ismételt méréseinek vizsgálata, az ELF EMF intracelluláris mechanizmusokra gyakorolt hatását elemezve a kezelt és kezeletlen csoportok időbeli összehasonlítására, figyelembe véve az egyének közötti különbségeket és az egyeden belüli korrelációt
- Az ELF EMF kezelt csoport időbeli mintázatának (változás mértékének) leírása
- A kezelt és kezeletlen csoportok pályáinak elemzése a regenerációs időszakban

3 ANYAG ÉS MÓDSZEREK

3.1 Epidemiológiai vizsgálat

Az éves magyarországi öngyilkossági adatokat a Központi Statisztikai Hivatal 1963 és 2011 között kiadott Demográfiai évkönyveiből származó táblákból gyűjtöttük. Az öngyilkossági nemek szerinti (férfi vagy nő) gyakoriságok négy korcsoportra (7-14, 15-39, 40-59 és 60 év és fölöttiek) és nyolc elkövetési mód szerint („Méreg”, „Gáz”, „Akasztás”, „Elmerülés (vízbefulladás)”, „Lőfegyver és robbanószer”, „Vágó- és szűrőeszköz”, „Magas helyről való leugrás”, „Egyéb”) voltak nyilvántartva a vizsgált időszakban. Az elkövetési módok besorolása a Betegségek Nemzetközi Osztályozásán alapult (ICD, 10. Revízió: X60-X84, Y87.0, 2010-ben). A szándékos önsértés öngyilkossági kódjait a vizsgált 49 év során az ICD 7-10. Revíziói alapján kategorizáltuk.

Bár az ICD kódolás változáson ment keresztül, az összes fent említett elkövetési móddal kapcsolatos adat megjelent a vizsgálati időszak alatt. Az „Elgázoltatás” kategóriát csak az első hat évben tartották nyilván, 1969-től beolvadt a „Nem meghatározott” esetek közé. Az ICD-10 kódokat alkalmaztuk az elkövetési módok osztályozására: „Méreg”, „Gáz” (X60-X69), „Akasztás” (X70), „Elmerülés (vízbefulladás)” (X71), „Lőfegyver és robbanószer” (X72-X75), „Vágó- és szűrőeszköz” (X78), „Magas helyről való leugrás” (X80) és a „Nem meghatározott” (X76-X77, X79, X81-X84, Y87.0).

A magyarországi népességi adatokat az életkorra nézve ötéves időközönként (0-4 év, 5-9 év, 10-14 év, stb.), nemek szerint publikálta a Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyveiben 1963 és 2011 között. Az 5-9 éves korcsoportban élők születési adatait használtuk föl a 7-9 éves népesség meghatározására, és a 7-9 valamint a 10-14 éves korcsoportok gyakoriságait összegeztük a 7-14 éves korcsoport elemszámainak eléréséhez. Összességében tehát az öngyilkossági és a populációs adatokat (> 6 éves) hat változó szempontjából vettük figyelembe: év, nem, korcsoport, elkövetési mód, öngyilkossági gyakoriság, népességi gyakoriság.

Amikor az események előfordulását időbeli lefutásukkal vizsgáljuk, akkor a gyakoriságokkal szemben általában sokkal fontosabb arányokkal modellezni az események alakulását. A 100 000 lakosra (>6 éves) jutó átlagos éves magyar öngyilkossági arányokat összességében, nemek, korcsoportok és elkövetési módok szerint számoltuk (az éves szuicid ráták minimum és maximum értékeivel meghatározott terjedelmek adottak). Az 1963 és 2011 között az öngyilkossági ráták összességében és rétegenkénti – nem (referencia csoport: nő), korcsoport és elkövetési mód – trendelemzése negatív binomiális regressziós modellekkel történt. Az összességében vizsgált évenkénti adatsorra illesztett negatív binomiális regressziós modell egy magyarázó változót, az évet tartalmazta, míg a többi negatív binomiális regressziós modell független változóit az év és a nem jelentették. A nemekre nézve (férfi a nőhöz viszonyítva) meghatároztuk a relatív kockázatokat (RR), a 95%-os konfidencia intervallumokat

(CI) a p-értékekkel. A tendenciákat joinpoint regresszióval is jellemeztük, fordulópontokat meghatározva a vizsgált 49 éves periódusban.

Nyers rátákat alkalmaztunk a 100 000 lakosra jutó öngyilkosságok számával a joinpoint regressziós módszerekben, ahol a független faktor az év volt. A regressziós modell feltétele volt, hogy a véletlen hibák Poisson eloszlást követnek, a regressziós koefficienseket súlyozott legkisebb négyzetek módszerével becsültük. Ezenkívül számos vizsgálatot végeztünk az illesztési pontok (joinpointok) kiválasztására. Az illesztett lineáris szegmensekre vonatkozó százalékos éves változásokat kiszámítottuk: a vizsgált szegmens végén és elején vett öngyilkossági ráták hányadosát az években mért szegmenshossz reciproka hatványára emeltük, majd -1-et hozzáadva, az összeget 100-zal megszoroztuk

Azon negatív binomiális regressziós modelleket mutattuk be, amelyeknek elfogadható volt az illeszkedése chi-négyzet próba alapján. Az elsőfajú hibákat a p-értékek Bonferroni korrekciójával csökkentettük, a negatív binomiális regressziós modellekben a futtatott szignifikancia vizsgálatok számával szorozva a p-értékeket, a joinpoint regresszió esetén pedig rétegenként (összességében, nemeként és korcsoportok szerint) az összehasonlítások számával. Amikor a p-értékek a Bonferroni-korrekcióban végzett szorzással egynél nagyobbak lettek, ezeket 1-re redukáltuk.

3.2 Neurológiai vizsgálatok

A trigeminális mag különböző szintjeiből származó c-Fos immunreaktív sejtek számát, illetve a CGRP immunreaktív rostok által lefedett területek összegeit kétszemponos RM-ANOVA modellekkel elemeztük. A stimulációs csoport 8 szinttel (BBG vagy sóoldat kezelés, elektromosan ingerelt vagy álműtött patkányok kontroll és stimulált oldalain: BStim, BSham, SStim és SSham mindkét oldalon) az esetek közötti szempont (külön az enyhe – 5 Hz, 5 perc – és az erős – 10 Hz, 30 perc – elektromos ingerlésben), míg az agy magasságai (bregmától mért távolságok) 9 szinttel (-13.89 mm-től -18.21 mm-ig 0.54 mm-es közökkel) az eseteken belüli szempont volt az elemzésben.

A magatartás vizsgálatból származó nociceptív pontszámokat (az oltott job oldali bajuszpárna dörzsölésével elélt idő másodpercben) 4 csoport között (BBG vagy fizioiógias sóoldat előkezelés, sóoldat és formalin injekciók előtt: BSal, SSaI, BForm, SForm) időben (15 idő blokk), kétszemponos RM-ANOVA-val hasonlítottuk össze.

Az immunhisztokémiai paraméterek (a c-Fos immunreaktív sejtek száma és a CGRP immunreaktív rostok által lefedett terület), mint függő változók kerültek be a kétszemponos RM-ANOVA modellbe az időbeli elemzésre.

Az orofaciális formalin tesztből származó, a patkány állkapocs-dörzsöléseinek átlagos számának a kezelési csoportok közötti időbeli összehasonlítására (csoportonként n=13-15 állat), kétszemponos RM-ANOVA-t alkalmaztunk. A kezelés esetek közötti faktorként 6 csoporttal (sóoldat vagy formalin injekció két KYNA analóg előkezelési csoportban a sóoldatos

kontrollhoz képest), az idő pedig eseten belüli faktorként 15 idő periódussal (3 perces idő blokkok) került be az elemzésbe.

A trigeminális magból 15 szomszédos mérőhelyről (magasság) származó c-Fos immunreaktív sejtek számát háromszempontos RM-ANOVA-val elemeztük az oldalak (kontralaterális és ipszilaterális) és az előkezelési csoportok (kontroll és két KYNA analóg) között, formalin injekciót követően. Az általános lineáris modellben a magasságok és az oldalak, mint eseten belüli szempontok kerültek felhasználásra, míg az előkezelés esetek közötti faktorként szerepelt.

Mindkét neurológiai vizsgálatban, amikor a Mauchly-féle szfericitás teszt szignifikáns eredményt adott, a Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztuk az RM-ANOVA modellekben. A csoportátlagok páronkénti összehasonlítására Sidak korrekcióval számolt becült marginális átlagokat használtunk.

3.3 Neuroendokrin vizsgálatok

Az adenohipofízis sejt kultúrák hormon elválasztásában a káliumion kezelés különböző koncentrációi és a kontroll csoportok közötti időbeni összehasonlítására kétszempontos RM-ANOVA-t használtunk az adatok független halmazain: egészséges AdH vagy PRLoma, ACTH illetve PRL hormon elválasztásban. A kezelést 6 szintjével ($[K^+]$: 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mM és a kontroll csoport; csoportonként $n=10$ esettel) esetek közötti szempontként vettük figyelembe, és az idő 5 időponttal (10, 20, 30, 60, 90 perc) az eseteken belüli szempont volt az elemzésben. A kezeletlen AdH ACTH és PRL szekrécióját a PRLoma csoporttal hasonlítottuk össze időben hipokalémiában RM-ANOVA-val.

Amikor a Mauchly teszt szignifikáns eredményt adott, a Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztuk. Becült marginális átlagokat számoltunk Sidak korrekcióval a többszörös összehasonlításra.

Sejt kultúrák ACTH és PRL hormon elválasztásának ismételt méréseit marginális modellekkel hasonlítottuk össze különböző kezelési csoportok között ($[Ca^{2+}]$: 0; 0,5; 1,0; 1,5 mM és a kontroll; csoportonként $n=12$ eset) 80 perces időszakban (mérési időpontok 10, 20, 30, 60 és 90 percben). A betegség 2 csoporttal (PRLoma és egészséges AdH) és a kezelés 5 csoporttal (kalcium koncentrációk szintjei) esetek közötti fix hatásként, míg az idő 5 időponttal, mint eseten belüli fix hatás került be az elemzési modellbe. A referenciacsoport a modellben az egészséges kontroll (nem kezelt) csoport volt a 10 perckori méréssel. Restricted maximum likelihood (REML) becslést és Kenward-Roger módszert alkalmaztunk a szabadsági fokok beállítására.

Az ACTH esetében strukturálatlan kovariancia mátrix, a PRL adatok esetében a heterogén elsőrendű autoregresszív kovariancia mátrix mutatta a legjobb illesztést a különböző kovarianciastruktúrák között (variancia komponens, összetett szimmetria, elsőrendű autoregresszív, toeplitz, strukturálatlan és ezek heterogén változatai), az Akaike-féle információs kritérium alapján.

A páronkénti összehasonlításokat a legkisebb négyzetes átlagokkal becsültük Sidak p-érték korrekcióval. A modell reziduumok normalitási feltételét kvantilis-kvantilis ábrákkal ellenőriztük.

Az extrém értékek kezelésére winzorizációt alkalmaztunk az erősen kiugró értékek az eloszlás közepe irányába történő eltolásával, a paraméterbecslés védelmében, a megjelenő váratlanul nagy hibák elkerülése érdekében.

3.4 Környezeti vizsgálat

A kísérlet 9 hétig tartott: egy 1-hetes adaptációs periódussal kezdődött, melyet egy 3-hetes ELF EMF kezelés követett, majd egy 5 hétig tartó regenerációs időszak volt a végén. A pulykák a 3 héten keresztül 8 óránként 20 percig tartó intermittáló (8 ms energia expozíció – 2 ms energiamentes szünet) ELF EMF kezelést (50 Hz, 10 μ T) kaptak a kezelési időszakban. Az NE-aktivált cAMP szintek a pulykák heti vérvételeiből kerültek meghatározásra. Minden mérés 4-6 technikai párhuzamos mérésből állt.

Az egyes egyedekre nézve (kísérleti egység: pulyka) a technikai replikátumaik átlagait használtuk fel a cAMP szintek (mint a β -adrenoceptor funkcióit jelző markerek) elemzésében. A cAMP szintek kezelési csoportokon belüli és időbeni eloszlásainak jellemzésére leíró statisztikát készítettünk.

Az ELF EMF kezelt és nem kezelt csoportok időbeli átlagainak becsléséhez az egész kísérleti időszakban (1-9 hét), figyelembe véve az esetek közötti különbségeket és az eseten belüli korrelációt, marginális modellt alkalmaztunk. A legkisebb négyzetes átlagok közötti különbségeket Sidak korrekcióval számoltuk.

Az ELF EMF kezelés után az NE-aktivált β -adrenoceptor funkciójának reverzibilis jellegének időbeli változását szakaszonkénti lineáris kevert modellekkel (LMM) elemeztük, amely le tudta írni a cAMP szintek lineáris pályáját a kezelési és a regenerációs időszakban. A variancia jellemzésére intraclass korrelációs koefficienszt számoltunk.

A marginális és kevert modellekben REML becslési módszert és strukturálatlan kovariancia mátrix szerkezetet használtunk. Kenward-Roger módszert alkalmaztunk a szabadsági fokok beállítására. A modell reziduumok normalitását ellenőriztük.

4 EREDMÉNYEK

4.1 Epidemiológiai vizsgálat

Összesen 178 323 öngyilkosságot követtek el Magyarországon az 1963-2011-es időszakban (28,2% nő és 71,8% férfi). A 100 000 lakosra jutó átlagos öngyilkossági ráta (> 6 éves) 26,03 és 51,31 között változott, összességében az átlagos öngyilkossági ráta 38,44 volt a 6 évesnél idősebb populációban. Az átlagos öngyilkossági ráta férfiaknál 57,75 (terjedelem: 41,93-75,19), míg nőknél 20,78 (terjedelem: 11,11-32,12) volt. Az öngyilkossági arány a férfiaknál magasabb volt, mint a nők esetében összességében, minden korcsoportban és minden

elkövetési mód szerint. Az átlagos öngyilkossági ráták a korral emelkedtek (átlagos öngyilkossági ráta (terjedelem)): 7-14 évesek: 1,13 (0,23-3,11), 15-39 évesek: 25,15 (13,17-35,81), 40-59 évesek: 52,56 (38,58-70,62), és 60 év és fölöttiek: 67,09 (37,14-96,28)). A hazai öngyilkossági gyakoriságok eloszlása összességében és a különböző alcsoportokban (nem, korcsoport és elkövetési mód szerinti bontásban) került bemutatásra.

A vizsgált időszakban a leggyakoribb elkövetési mód az „Akasztás” (56,9%) és a „Méreg” (23,7%) voltak, a többi 5% alatt maradt. Az egyes elkövetési módokra vonatkozó 100 000 főre (>6 éves) jutó átlagos öngyilkossági ráták a 49 év alatt a következőképpen alakultak: „Akasztás”: 21,87; „Méreg”: 9,11; „Magas helyről való leugrás”: 1,83; „Nem meghatározott”: 1,80; „Elmerülés (vízbefulladás)” : 1,41; „Lőfegyver és robbanószer”: 0,91; „Gáz”: 0,80; „Vágó- és szúróeszköz”: 0,72.

A nemek közötti különbség relatív kockázatait kiszámoltuk, ami az öngyilkosság elkövetésének kockázatát becsüli összességében, korcsoportonként és elkövetési módonként a 49 éves időszakban. Az öngyilkosság általános kockázata közel háromszorosa volt a férfiaknál a nőkhez képest, amely eltérően alakult a korcsoportokban. Hasonlóan, szignifikánsan magasabb kockázat volt kimutatható a férfiaknál a nőkhez képest a legtöbb elkövetési mód csoportban (a legnagyobb kockázatot a „Lőfegyver és robbanószer” csoportban találtuk, ami több, mint 20-szoros volt), kivéve a „Méreg” és az „Elmerülés (vízbefulladás)”.

A teljes éves adatokra illesztett negatív binomiális regressziós modell csökkenő éves tendenciát mutatott a szuicid rátákban a vizsgált időszakra nézve, ami szignifikáns maradt a Bonferroni p-érték korrekciót követően is. Az éves öngyilkossági ráta szegmentált trendvonalat mutatott, mintsem csökkenő lineáris trendet. Így a joinpoint regressziós elemzést alkalmaztuk az évenkénti trend finomítására. Összességében a joinpoint regressziós modell szegmentált trendvonalat eredményezett két fő fordulóponttal: egy csúcs 1982-ben, majd 2006-ig szignifikáns csökkenés és ezt követően egy alapvetően konstans időszakot. 1963 és 1982 között az öngyilkossági adatokban szignifikáns növekvő tendencia volt tapasztalható, majd 1982 és 2006 között szignifikáns csökkenés következett be, amelyet 2006 és 2011 között egy meglehetősen állandó szint követett (az egyes szegmensekben tapasztalt éves százalékos változások, meredekségek p-értékekkel: rendre 2,9%, 1,15 ($p<0,001$); -2,8%, -1,09 ($p<0,001$) és 0,2%, 0,06 ($p=0,84$)).

A nemek szerinti elemzések 1981-ben és 2002-ben mutattak fordulópontokat a nőknél, míg 1983-ban és 2006-ban a férfiak esetében, és a szegmentált lineáris trendek is változtak. Az egyes szegmensek éves százalékos változásai a meredekségekkel a férfiakra nézve: 1963-1983: 2,7%, 1,58 ($p<0,001$), 1983-2006: -2,4%, -1,41 ($p<0,001$) és 2006-2011: -0,2%, -0,10 ($p=1,00$), valamint a nőkre vonatkozóan: 1963-1981: 3,2%, 0,75 ($p<0,001$), 1981-2002: -4,1%, -0,86 ($p<0,001$) és 2002-2011: -1,7%, -0,20 ($p=0,08$)).

A 7-14 éves korcsoport kivételével minden korcsoportban szignifikáns illesztett szegmentált trendeket találtunk. A joinpoint regressziós elemzés részletes eredményeit

bemutattuk. Ezenkívül, a joinpoint analízis regressziós becsléseit (meredekség és szignifikancia) minden korcsoportra ismertettük. A szuicid trendek szignifikáns emelkedése után csúcspontokat figyeltünk meg 1986-ban, 1984-ben és 1980-ban az egyes korcsoportokban (rendre a 15-39, 40-59 és 60 és afölöttiek korcsoportra nézve). Az 1980-as évek után az öngyilkossági ráták csökkentek a 15 év feletti összes korcsoportban, ami markánsabb volt a 60 év és afölötti csoportban (éves százalékos változás: -3,4%, meredekség: -2,25; $p < 0,001$) 2005-ig, de azután állandó maradt.

4.2 Neurológiai vizsgálatok

Az alkalmazott RM-ANOVA elemzési modellek képesek voltak – az idő és tér hatását figyelembe véve – leírni a BBG hatását és a trigeminális ganglion elektromos ingerlését az első vizsgálatban, valamint a KYNA analógok hatását a második vizsgálatban a trigeminális nociceptív folyamat modulációjában. A c-Fos immunreaktív sejtek számát és a CGRP immunreaktív rostok által fedett területet ismételt méréseken térben (a bregmától vett távolságokban) elemeztük enyhe és erős ingerlési csoportokban, valamint az orofaciális formalin vizsgálatban patkányokon. A c-Fos immunreaktív sejtek számát a bregmától mért különböző távolsági szinteken két KYNA analóg összehasonlításában is elemeztük a patkány kontralaterális (bal) és ipszilaterális (jobb) oldalain.

A nociceptív pontszámokat időben elemeztük a viselkedés monitorozására a trigeminális aktiváció BBG kezelés vizsgálatában, valamint a két KYNA analóg összehasonlító vizsgálatában is.

4.3 Neuroendokrin vizsgálatok

Az alkalmazott RM-ANOVA modellek kiemelték a hipokalémia hormon exocitózisra gyakorolt hatását. Az elemzések eredményei szignifikáns különbségeket mutattak minden K^+ kezelési csoportban a kontrollhoz képest az összes időpontban. Minden páronkénti összehasonlítás szignifikáns eredményt mutatott az RM-ANOVA modellekben, még a Bonferroni p-érték korrekcióval is a futtatott 6 modellre vonatkozóan: az első 4 modellben a K^+ kezelési csoportokat hasonlítottuk a kontrollhoz minden időpontban, az utolsó 2 modellben a kontroll AdH és a PRLoma K0 csoportok közötti időpontonkénti különbségeket vizsgáltuk.

Az alkalmazott két marginális modell mindkét hormon esetében illeszkedett az adatokra, és a modell eredmények értelmezték az alacsony Ca^{2+} szint hatását a hormon elválasztásban.

Öt eset extrém érték volt az ACTH adatokban az összesen $n=120$ esetből, mely adatokat hosszanti formátumban strukturáltunk. A winzorizáció vagy ezen esetek törlése hasonló különbségeket eredményezett az ACTH elválasztásban a Ca^{2+} kezelési csoportok és a kontroll között minden időpontra nézve betegségenként (egészséges vagy PRLoma AdH sejt kultúrák)

4.4 Környezeti vizsgálat

Az ELF EMF hatása időben szignifikáns volt a kontroll csoporthoz képest a 3-5. héten (különbségek: 3. hét: 4,04; 95% CI (0,66 – 7,41); 4. hét: 8,29 95% CI (5,61 – 10,97); 5. hét: 5,66 95% CI (2,08 – 9,24) nmol cAMP/ml vörösvérsejt (RBC) szuszpenzió; $p < 0,01$). A kontrollcsoport értékei nem változtak (16,7 nmol cAMP/ml RBC szuszpenzió; 95% CI (15,3 – 18,2)) az egész kísérlet során.

Az ELF EMF kezelt csoportban a pulykák cAMP szintje hetente 2,6 nmol/ml RBC szuszpenzióval (95% CI: (-2,8 – -2,4)) csökkent ($p < 0,001$) a kezelési időszakban, míg 1,5 nmol cAMP/ml RBC szuszpenzióval (95% CI: (1,2 – 1,9)) nőtt hetente ($p < 0,001$) a regenerációs időszakban. Az illesztett két lineáris szakasz metszéspontjában (4. hét) az átlagos cAMP szint 9,6 nmol/ml RBC szuszpenzió volt a kezelt csoportban, ami 7,1 nmol/ml RBC szuszpenzióval (95% CI: (-8,6 – -5,5)) volt alacsonyabb a kontroll csoport átlagos 16,7 nmol/ml RBC szuszpenziós értékétől. Mivel a cAMP szintek varianciájának 60%-a magyarázható a pulykák egyéni karakterisztikáival, így 40%-a az eseten belüli hatásból ered.

A szakaszonkénti LMM a β -adrenoceptorok csökkent hatékonyságát mutatta, mivel az NE-aktivált cAMP szint egyre alacsonyabb volt az ELF EMF kezelés során. Az ELF EMF kezelés befejezése után a β -adrenoceptor funkciók 5 hét alatt visszatértek a kiindulási állapotba. Mint korábban említettük, a regenerációs periódusban a β -adrenoceptor funkciók javulása (emelkedése) a kezelt csoportban lassabb volt (cAMP meredeksége: 1,5 nmol/ml RBC szuszpenzió), mint a kezelési időszakban a csökkenés mértéke (cAMP meredeksége: -2,6 nmol/ml RBC szuszpenzió). A kezelt csoport nem különbözött a kontrolltól a regenerációs periódus végén (6-9. hét, $p \geq 0,15$).

5 MEGBESZÉLÉS

Az *epidemiológiai vizsgálat* során az öngyilkossági ráták alakulását szegmentált lineáris modellek jellemezték összességében, nemek és korcsoportok szerint Magyarországon 1963 és 2011 között. Az eredmények 1982-ben összességében egy csúcsot mutattak, majd 2006 után egy konstans időszakot. 1982-ig egy megközelítőleg 3%-os szignifikáns éves növekedés volt összességében tapasztalható (100 000 lakosra kb. 20 öngyilkossággal több évente) két évtized alatt. Ezt követte a következő mintegy két évtizedben bekövetkezett szignifikáns csökkenés, amikor az öngyilkossági ráta körülbelül ugyanarra a szintre csökkent, ahol 1963-ban kezdődött, majd 2006 után viszonylag állandó maradt. Hasonló tendenciákat figyeltünk meg mindkét nem esetében. A szegmentált lineáris trendekben a korcsoportonkénti fordulópontok száma különböző volt, melyek az 1980-as években szignifikáns, ugyanakkor eltolt csúcsokat eredményeztek.

Az öngyilkossági ráták kockázatbecslése nemek, korcsoportok és elkövetési módok szerint történt, melyek összességében több, mint kétszeres kockázatot mutattak a férfiak esetében a nőkhez viszonyítva. Az öngyilkosság kockázata a férfiaknál több, mint kétszeres volt minden korcsoportban. A legtöbb elkövetési mód szerint szignifikáns nemek közötti

különbség volt tapasztalható, kivéve a „Méreg” és az „Elmerülés (vízbefulladás)” csoportokban. A legmagasabb kockázatot – több, mint hússzorosat a férfiaknál a nőkhöz képest –, a „Lőfegyver és robbanószer” alcsoportban figyeltük meg. A leggyakoribb elkövetési mód az „Akasztás” volt, ami a férfiaknál több, mint négyszeres kockázattal járt.

Ahelyett, hogy csupán az öngyilkossági rátákat közölnénk, 1963 és 2011 között regressziós modelleket alkalmaztunk a magyar öngyilkossági ráták alakulásának becslésére, beleértve a joinpoint regressziót, amely a fordulópontok (joinpoints) közötti időintervallumokra szegmentált lineáris szakaszokat illeszt a Poisson modellen alapulva a varianciák tekintetében. Ismereteink szerint ez volt az első olyan vizsgálat a magyar szuicid ráták trendelemzésére, amelyben joinpoint regresszió került felhasználásra. A joinpoint regressziós elemzésben a lineáris szegmensek meredekségeit és éves százalékos változásait használtuk a magyarországi öngyilkossági ráták éves változásának számítására, míg más vizsgálatokban, ahol joinpoint regressziót alkalmaztak öngyilkossági adatokra, csupán a becsült éves változás százalékait adták meg. Úgy véljük, hogy a meredekségek használata alkalmasabb lineáris szakaszok illeszkedése esetén, és általánosságban teljes képet ad a trendekről az éves százalékos változásokkal kiegészítve.

Az öngyilkosság kockázatát Magyarországon negatív binomiális regresszióval becsültük, amely képes kezelni a ritka diszkrét események esetén –, mint az öngyilkossági gyakoriságok populációhoz való viszonyítása esetében – gyakori túlszóródást. Bár az öngyilkossági rátákat Magyarországon gyakran vizsgálták, részletes statisztikákat alig közöltek. Az alkalmazott negatív binomiális regressziós módszer értékes kockázati becsléseket szolgáltat a vizsgálati időszak egészére vonatkozóan, és a joinpoint regresszió részletesen elemzi a trendek mintázatát.

A referenciapopuláció csupán nemenként és korcsoportonként volt adott az öngyilkossági ráták számításához. Az öngyilkosság kockázatát nemek, korcsoportok és elkövetési módok szerint csak a Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyveiben közzétett adatok alapján tudtuk megvizsgálni. Az elkövetési módokat azonban részletesebb bontásban tudtuk vizsgálni, mintsem csupán az irodalomban általánosan használt erőszakos és nem erőszakos kategóriák szerint.

A neurológiai vizsgálatokban az RM-ANOVA modellek jellemezték a BBG kezelés és a két KYNA analóg trigeminális aktivációban játszott szerepét patkányban a trigeminális nocicepció folyamatvizsgálatában a migrén állatkísérletes modelljeiben. A c-Fos immunreaktív sejtek számát és külön a CGRP immunreaktív rostok által lefedett területek összegeit, mint ismételt méréseket elemeztük térben a trigeminális mag különböző szintjein enyhe és erős elektromos ingerlési csoportokban, valamint az orofaciális formalin tesztben a BBG hatásvizsgálatára. A KYNA analógokat a c-Fos immunreaktív sejtek számában hasonlítottuk össze térben a bregmától számított különböző távolságokban összetartozó szempontok szerint (a patkány kontralaterális és ipszilaterális oldalai).

Az idő hatását elemeztük a nociceptív pontszámokon (az orofaciális formalin tesztben a patkány oltott területének dörzsölésével eltöltött másodpercek száma) a sóoldat és formalin injekciók előtt kapott BBG és sóoldatos kezelések összevetésére, valamint a két KYNA analóg összehasonlításában.

A két KYNA analóg összehasonlításakor az összetartozó szempontokat háromszempontos RM-ANOVA-val elemeztük, ahol nemcsak a tér hatását (szomszédos területek mérései a trigeminális magban) tudtuk vizsgálni ismételt mérések összetartozó szempontként, hanem a patkány oldalainak hatását is (bal: kontralaterális és jobb: ipsilateralis). Mindkét faktor (mérési magasságok és oldalak) esetén belüli hatásként szerepelt az előkezelési csoportok (két KYNA analóg és a kontroll) összehasonlító modelljében, ahol a célváltozó a c-Fos immunreaktív sejtek száma volt. Ezen modell illesztésével figyelembe tudtuk venni az ugyanazon egyeden végzett több mérést is.

Másrészt az elemzési modellben több tényező használata növeli a modell bonyolultságát a statisztikai interakciók miatt, melyekben a faktorok páros vagy többes hatása együttesen befolyásolja a vizsgált célváltozót. Statisztikailag szignifikáns kölcsönhatás esetén a tényezők hatása a függő változóra nézve nem szétválasztható, ezért ezeket a hatásokat együtt kell értelmezni. A statisztikai interakciókon túl a kutatónak a biológiai kölcsönhatásokra kell összpontosítania, melyek lényegesek lehetnek biológiai szempontból, mégha a statisztikai modellben nem is szignifikánsak.

Az RM-ANOVA módszer egyik korlátozó tényezője a hiányzó értékek nem hatékony kezelése. A neurológiai vizsgálatokban nem voltak hiányzó adatok, így nem kellett minden egyes mérést egy ismételt mérési adatsoron ugyanazon eseten belül törölni.

A neuroendokrin vizsgálatokban a hipokalcémia és hipokalcémia ACTH és PRL hormon elválasztásra gyakorolt hatásait megfelelő ismételt mérések elemzési modellekkel jellemeztük. Az RM-ANOVA szignifikáns különbségeket eredményezett mind az ACTH, mind pedig a PRL hormonok elválasztásában egészséges és PRLoma AdH sejt kultúrákban az összes K^+ kezelési csoport és a kontroll időbeli összehasonlításában. A marginális modellek illeszkedtek az exocitózis adatokra mindkét hormonnál az egészséges és PRLoma AdH sejt kultúrákban az alacsony dózisú Ca^{2+} kezelési csoportok és a kontroll időbeli összehasonlításában. Az ACTH elválasztási adatokon végzett winzorizáció hasonló különbségeket mutatott a hipokalcémiás csoportok kontrollhoz történő hasonlításában, mint az extrém kiugró értékek törlésével, minden időpontban az egészséges és PRLoma AdH sejt kultúrákban.

A hormon exocitózisra gyakorolt hipokalcémiás hatás elemzése esetén a marginális modell jobb illesztést adott, mint az RM-ANOVA, mivel egyedi kovariancia struktúrát lehetett alkalmazni, mintsem csupán a homogén szerkezetet az egyén ismételt megfigyeléseire. Ezenkívül a winzorizáció alkalmazása csökkentette az outlierok hatását a statisztikai elemzésben, ugyanakkor nem eredményezett mást a néhány extrém szélsőérték elhagyásával sem.

A környezeti vizsgálatunkban, a marginális és kevert modellek igazolták az *in vivo* 10 μ T ELF EMF kezelésnek az élettani folyamatok NE-aktivált β -adrenoceptor funkcióira, mint sejtes mechanizmusokra gyakorolt hatását. Ezenkívül az adatokra illesztett szakaszonkénti lineáris kevert modellel külön jellemezhetjük a kezelési és regenerációs időszakokat, ami az NE-aktivált β -adrenoceptor funkció éles lineáris csökkenését tükrözte a kezelés alatt, majd egy figyelemre méltó – hasonlóan lineáris – emelkedést mutatott a regenerációs időszakban. A kontroll csoport nem változott az egész kísérlet során.

Hiányzó értékek nem szerepeltek a mért adatok között, bár a kevert modellek használhatóak hiányzó értékeket tartalmazó longitudinális adatsorokon is. A vizsgált csoportok elemszámainak eltérése (4 vs. 40) torzított becsléseket okozhat, ugyanakkor a kevert modell képes a kiegyensúlyozatlan adatok elemzésére. Különböző statisztikai módszereket alkalmaztunk, melyek alapvetően ugyanazt az eredményt tárták fel az ELF EMF szignifikáns időbeli hatására vonatkozóan.

A szakaszonkénti lineáris kevert modell magyarázni tudta a regeneráció jelenségét az ELF EMF kezelt csoport lineáris növekvő traktóriájával, amely visszatért a kontroll szintre.

6 ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Epidemiológiai vizsgálat

1. Az öngyilkossági ráták kockázatbecslését negatív binomiális regressziós modellekkel végeztük nemenként, korcsoportonként és elkövetési módonként 1963 és 2011 között Magyarországon. A férfiak öngyilkosságának kockázata több, mint kétszerese volt a nőkéhez képest összességében és minden korcsoportban. Szignifikáns nemek közötti különbség mutatkozott a legtöbb elkövetési mód szerint, kivéve a „Méreg” és az „Elmerülés (vízbefulladás)” csoportokban. A legmagasabb kockázat a férfiakban több, mint hússzoros volt a nőkhez viszonyítva, ami a „Lőfegyver és robbanószer” alcsoportban jelent meg. A leggyakoribb elkövetési mód az „Akasztás” volt, ami a férfiaknál több, mint négyszeres kockázattal járt.
2. Az éves magyar öngyilkossági ráták szegmentált lineáris trendelemzését joinpoint regressziós modellekkel végeztük összességében, nemenként és korcsoportonként. Három lineáris szegmenst azonosítottunk az öngyilkossági ráták alakulásában összességében és nemek szerint: az elején szignifikáns emelkedéssel, melyet szignifikáns csökkenés követett, majd egy állandónak tekinthető időszakkal a végén.
3. Az öngyilkossági ráták számításakor a 6 évesnél idősebbek referencia populációként történő kiválasztása hozzájárult a becslés torzításának elkerüléséhez.
4. A szegmentált trendeket és a kockázatbecslést összetett regressziós modellekkel jellemeztük a magyarországi kor-specifikus öngyilkossági gyakoriságokra, melyekkel részletesebb elemzést adtunk, mintsem pusztán leíró statisztikát, a pontosabb információ

feltárása érdekében. A negatív binomiális és joinpoint regressziós analízis gyakorlati alkalmazása epidemiológiai adatokon került bemutatásra a preventív medicinában.

Neurológiai vizsgálatok

5. Ismételt méréses elemzési modelleket alkalmaztunk trigeminális aktivációs adatokon az idő függvényében, valamint térben a bregmától számított távolságokban az agyban. Ezen statisztikai modellekkel lehetőségünk volt az idő és tér hatását vizsgálni összetartozó adatok figyelembe vételével a patkány fájdalom modelljeiben.

Neuroendokrin vizsgálatok

6. Az ACTH és a PRL hormon elválasztását időben vizsgáltuk a különböző alacsony dózisu extracelluláris K^+ és Ca^{2+} szinteken egészséges és PRLoma AdH sejt kultúrákban ismételt méréses statisztikai modellek alkalmazásával, figyelembe véve az eseten belüli hatásokat. A hormon exocitózis szignifikáns változást mutatott időben marginális modell illesztésével a hipokalcémiás csoportok és a kezeletlen kontroll összehasonlításában, winzorizációval vagy az extrém kiugró értékek törlésével is.

Környezeti vizsgálat

7. Az ELF EMF hatását intracelluláris mechanizmusok ismételt mérésein vizsgáltuk marginális és szakaszonkénti kevert modellek alkalmazásával pulzákon, így a receptor funkciók által definiált viselkedési mintázatokat karakterizálni tudtuk a kezelt és kontroll csoportok időbeli összehasonlításában, figyelembe véve az egyedek közötti különbségeket és az egyeden belüli korrelációkat.
8. Különböző statisztikai módszerek alkalmazásával fel tudtuk tárni az ELF EMF időbeli szignifikáns hatását. A szakaszonkénti lineáris kevert modell jellemezte a kezelt csoport szegmentált mintázatát (változás mértékét) a kísérlet során. A kezelési időszakban a kezelt madarak NE-aktivált β -adrenoceptor funkciójában éles lineáris csökkenést tapasztaltunk, majd a regenerációs (ELF EMF expozíciótól mentes) periódusban figyelemre méltó lineáris növekedést találtunk az illesztett statisztikai elemző modell alapján.
9. A marginális és a szakaszonkénti kevert modellek alapján megállapítható volt, hogy a vizsgált NE-függő β -adrenoceptor funkció az ELF EMF kezelt csoportban a kiindulási állapothoz konvergált a regenerációs időszakban, míg a kontroll rendszer nem mutatott változást.
10. Megfelelő statisztikai módszerek alkalmazása szükséges a szakmai kérdések megválaszolásához, amely így alapvetően fontos a népegészségügy eredményeinek interpretálásában, valamint támogathatja a longitudinális orvosi biológiai és környezeti vizsgálatok értékelését preventív aspektusok tekintetében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Bari Ferenc professzornak a Ph.D. tanulmányaim alatt nyújtott támogatásáért. Ezen évek alatt mindvégig nagyon pozitív volt, és rávilágított a hangsúlyos dolgokra. Nagyon hálás vagyok, hogy hagyott kibontakozni a kutatásomban, sokat tanultam az irányítása alatt.

Köszönöm továbbá Nyári Tibornak a bátorítást és a közös munkát. Szakmailag számos területen sokat tanultam tőle.

Szeretném kifejezni hálámat Boda Krisztinának az elemzésben nyújtott folyamatos segítségéért. Szakmai alázata és tudása, éppúgy mint személyisége nagy példa számomra.

Külön szeretném megköszönni minden korábbi és jelenlegi munkatársamnak, különösen Hulmán Ádámnak a hatékony együttműködést és a beszélgetéseket. Öröömre szolgál, hogy vele dolgozhattam. Köszönöm Rárosi Ferencnek, Szűcs Mónikának és Virág Katalinnak az adatelemzésre vonatkozó hasznos tanácsaikat, valamint az együtt töltött időt.

Hálásan köszönöm Ladányi Mártának az elmúlt 3 év szakmai és személyes támogatását. Értékes szakmai tanácsai segítettek az értekezés elkészítésében.

Szeretnék köszönetet mondani minden társszerzőmnek, különösen barátnőmnek, Radács Mariannának, valamint Fehér Ágnesnek, Molnár Zsoltnak és Bohár Zsuzsannának, akiknek kutatás iránt nyújtott alázata és felelősségtudata jó példaként szolgáltak számomra.

Köszönettel tartozom Csicsman Józsefnek az elmúlt 9 évben nyújtott minden támogatásáért és tanácsáért. Bátorító, tetterre kész személyiségével sokat tanultam tőle szakmailag és személyesen is.

Köszönetemet fejezem ki Juhász Annának az értékes beszélgetésekért.

Nagyon köszönöm családomnak, különösen Anyának a sok segítséget és az útmutatást, amit tőle kaptam, szakmailag és személyesen is. Szakmája iránti végtelen szeretete rengeteg erőt adott nekem.

Végül, de nem utolsósorban, köszönetet mondok Férjemnek folyamatos türelméért, bátorításáért és szeretetéért.

A kutatás az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között, valamint az EFOP-3.6.1-16-2016-00008 és EFOP-3.4.3-16-2016-00014 pályázatok támogatásával valósult meg.